

Synthesis of Anthrone and Its Derivatives

Taiyong Zhou¹, Kai Wang², Bing Wu², Zhuxin Ma²

¹School of Environmental and Chemical Engineering, Shanghai University, Shanghai

²Yuanshu Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Nanjing Jiangsu

Email: taiyongzhou@shu.edu.cn

Received: Dec. 27th, 2019; accepted: Jan. 10th, 2020; published: Jan. 17th, 2020

Abstract

Anthrone and its derivatives play an indispensable role in the field of chemical analysis and medicine synthesis, usually prepared by reducing anthraquinone compounds with tin or stannous chloride. In this paper, a method of preparing anthrone and its derivatives, emodin anthrone and anthralin, by reducing carbonyl group with iron powder as reducing agent, was explored, the yield reached 85%~95%, and the structure was identified as anthrone, emodin and anthralin by ¹HNMR and MS.

Keywords

Anthrone, Emodin Anthrone, Anthralin

蒽酮及其衍生物的合成研究

周太勇¹, 王 凯², 武 病², 马铸鑫²

¹上海大学环境与化学工程学院, 上海

²南京远淑医药科技有限公司, 江苏 南京

Email: taiyongzhou@shu.edu.cn

收稿日期: 2019年12月27日; 录用日期: 2020年1月10日; 发布日期: 2020年1月17日

摘 要

蒽酮及其衍生物在化学分析及药物合成中有着不可或缺的地位, 传统方法通过锡或氯化亚锡还原蒽醌类化合物制备蒽酮及其衍生物。本文探索了一种由铁粉为还原剂还原羰基制备蒽酮及其衍生物大黄素蒽酮、地蒽酚的方法, 收率达到85%~95%, 其结构经¹H NMR、MS分析鉴定确证为蒽酮、大黄素蒽酮、地蒽酚。

关键词

蒽酮, 大黄素蒽酮, 地蒽酚

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

微生物和植物中所含的蒽酮类化合物其结构具有特殊性和多样性, 通过不同的作用机制, 可以达到调节机体免疫、防氧化、杀菌以及抗肿瘤等多种功能[1]。蒽环抗生素对治疗肿瘤有着很好的效果, 如柔红霉素、多柔比星、伊达比星等[2], 然而, 天然产物中所含的蒽环类化合物不足以满足市场的需求[3]。天然蒽醌及其衍生物种类繁多, 广泛存在于自然界中, 绝大多数的天然蒽醌类化合物来自高等植物[4] [5]。通过对蒽醌及其衍生物的还原可以制备不同种类的蒽酮衍生物, 从而满足市场对于蒽酮衍生物的需求。大黄素蒽酮可用于合成具有镇静消炎、抗老年痴呆、抗抑郁、抗病毒、抗肿瘤等多种药理活性的金丝桃素[6]。地蒽酚具有抗上皮细胞增殖、诱导上皮细胞分化及抗炎症等药物生理作用, 对治疗银屑病具有较好的疗效[7] [8]。传统由蒽醌制备蒽酮的方法都是通过锡粉或氯化亚锡还原[9] [10] [11]。传统的合成方法还原剂用量过多, 产生大量固废, 且成本较高, 本文提供了一种由铁粉做还原剂, 制备蒽酮及其衍生物的新方法, 能够更好地满足工业生产的需要, 合成路线见图 1。

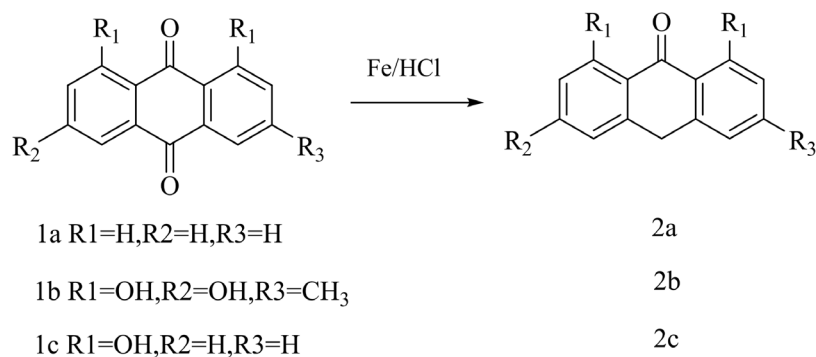


Figure 1. Synthetic route

图 1. 合成路线

2. 实验部分

2.1. 实验材料与仪器

AR 级高纯铁粉、醋酸、盐酸、磷酸(国药集团化学试剂); 蒽醌、大黄素、1,8-二羟基蒽醌(阿拉丁试剂); 色谱纯乙醇(美国恩科化学)。

WRS-1B 型数字熔点仪(上海仪电物理光学仪器); BRUCK 400 MHz 型核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标) (德国布鲁克); 高效液相色谱仪 Agilent-1100 (安捷伦); Waters Acquity UPLC Class I/Xevo G2Q-Tof 型液质联用仪(安捷伦)。

2.2. 实验方法

1) 高效液相色谱(HPLC)分析方法

色谱柱: Agilent XDB-C18 (4.6 × 150 mm), 检测波长 254 nm, 流速 1.0 ml/min, 进样量 5 μL。

流动相: 配制乙醇:水 (V:V) = 85:15 的混合溶液, 用磷酸将流动相 pH 调节至 3.0, 等梯度洗脱 20 min。

2) 蒽酮(2a)的合成

向三口烧瓶中依次加入蒽醌(1a) 10 g, 6.72 g 铁粉, 70 g 醋酸, 搅拌, 氮气保护条件下, 加热, 使反应液内温达到 105℃时, 缓慢滴加盐酸 32 g, 滴加时长 1~2 h, 反应 30 min (LCMS 检测, 1a 无剩余)。反应液乘热压滤, 滤液冷却结晶, 得淡黄色针状晶体 8.2 g, 收率 88.79%, HPLC 纯度 98.57%。

3) 大黄素蒽酮(2b)的合成

向三口烧瓶中依次加入大黄素(1b) 10 g, 5.18 g 铁粉, 70 g 醋酸, 搅拌, 氮气保护条件下, 加热, 使反应液内温达到 105℃时, 缓慢滴加盐酸 25 g, 滴加时长 1~2 h, 反应 30 min (HPLC 检测, 1b 无剩余)。反应液乘热压滤, 滤液冷却析晶, 得黄色粉末 8.12 g, 收率 86.50%, HPLC 纯度 86.80%。

4) 地蒽酚(2c)的合成

向三口烧瓶中依次加入 1,8-二羟基蒽醌(1c) 10 g, 5.88 g 铁粉, 70 g 醋酸, 搅拌, 氮气保护条件下, 加热, 使反应液内温达到 105℃时, 缓慢滴加盐酸 27 g, 滴加时长 1~2 h, 反应 30 min (HPLC 检测, 1c 无剩余)。反应液乘热压滤, 滤液冷却析晶, 得黄色粉末 8.81 g, 收率 93.62%, HPLC 纯度 95.83%。

3. 结果与讨论

3.1. 铁粉用量对产品收率的影响

在固定条件下(蒽醌 10 g, 醋酸 70 g, 盐酸用量以铁粉摩尔量计 2.5 eq), 考察铁粉用量对还原进程的影响, 其中铁粉用量以摩尔量计, 具体结果列于表 1 中。由表 1 可见, 当铁粉用量少于 2 当量(eq)时收率较低, 经 HPLC 检测原料有剩余, 当铁粉用量超过 3.0 eq 时, 产品收率降低, 铁粉用量为 2.5 eq 时收率较好。

Table 1. Effect of iron powder amount on product yield

表 1. 铁粉用量对产品收率的影响

铁粉用量	2a 收率(%)	2b 收率(%)	2c 收率(%)
2.0 eq	84.23	82.39	87.94
2.5 eq	88.79	86.50	93.62
3.0 eq	87.04	84.27	90.12
3.5 eq	85.23	84.31	90.23

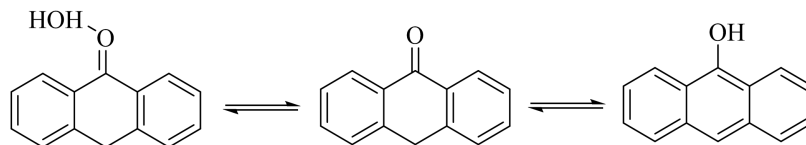
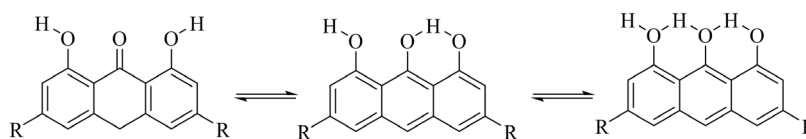
3.2. 盐酸的用量对产品收率的影响

在固定条件下(蒽醌 10 g, 醋酸 70 g, 铁粉用量以蒽醌摩尔量计 2.5 eq, 盐酸用量以铁粉摩尔量计), 考察铁粉用量对还原进程的影响, 具体结果列于表 1 中。

表 2 为盐酸用量对反应的影响。由表 2 可见, 盐酸用量超过 3.0 eq 时产品收率降低, 盐酸最佳用量为 2.5 eq。产物中存在一定比例的互变异构体[12], 互变的比例在 2%~10%, 互变过程如图 2、图 3 所示。

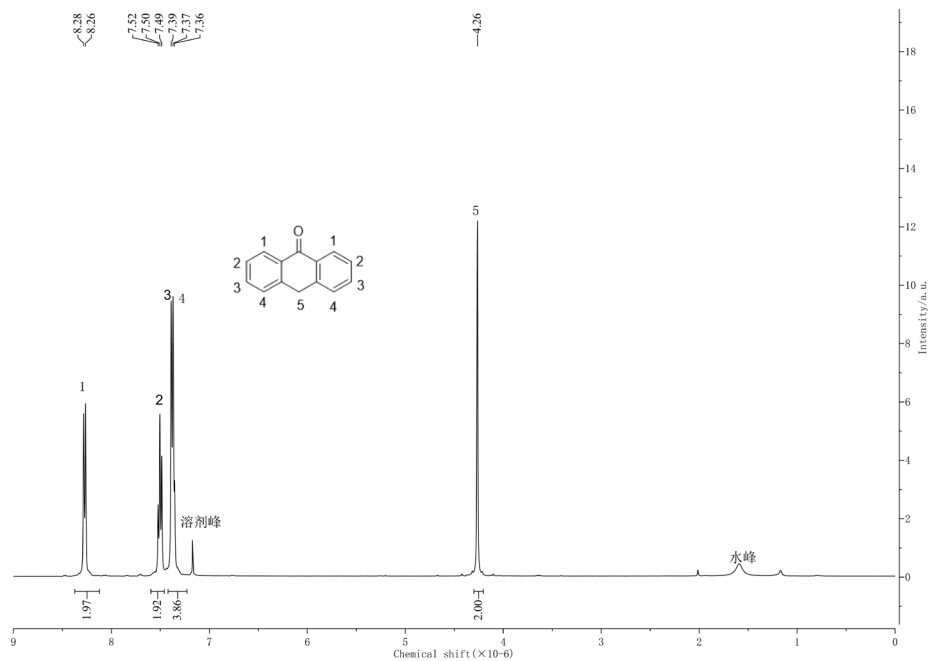
Table 2. Effect of hydrochloric acid dosage on product yield**表 2.** 盐酸用量对产品收率的影响

盐酸用量	2a 收率(%)	2b 收率(%)	2c 收率(%)
2.0 eq	81.33	80.23	88.64
2.5 eq	88.79	86.50	93.62
3.0 eq	86.17	85.78	91.77
3.5 eq	85.64	85.32	91.14

**Figure 2.** Diagram of structural interchangeability of 2a**图 2.** 2a 互变过程图**Figure 3.** Diagram of structural interchangeability of 2b and 2c**图 3.** 2b、2c 互变过程图

3.3. 产物的结构鉴定

产物 2a 的结构确认: m.p 154.9°C~155.7°C; 见图 4 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.27 (d, $J = 8.0$ HZ, 2H); δ 7.505 (t, $J = 6.0$ HZ, 2H); δ 7.375 (m, 4H); δ 4.26 (s, 2H); MS m/z : 195.1 $\{[\text{M} + \text{H}]^+\}$ 。

**Figure 4.** $^1\text{H NMR}$ spectra of 2a**图 4.** 2a 的核磁共振氢谱图

产物 2b 的结构确认: m.p 252.4°C~254.7°C, 见图 5 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.31 (s, 1H); δ 12.15 (s, 1H); δ 10.76 (s, 1H); δ 6.69 (s, 1H); δ 6.60 (s, 1H); δ 6.35 (s, 1H); δ 6.16 (s, 1H); δ 4.22 (s, 2H); δ 2.25 (s, 3H); MS m/z : 257.0 $\{[M + H]^+\}$ 。

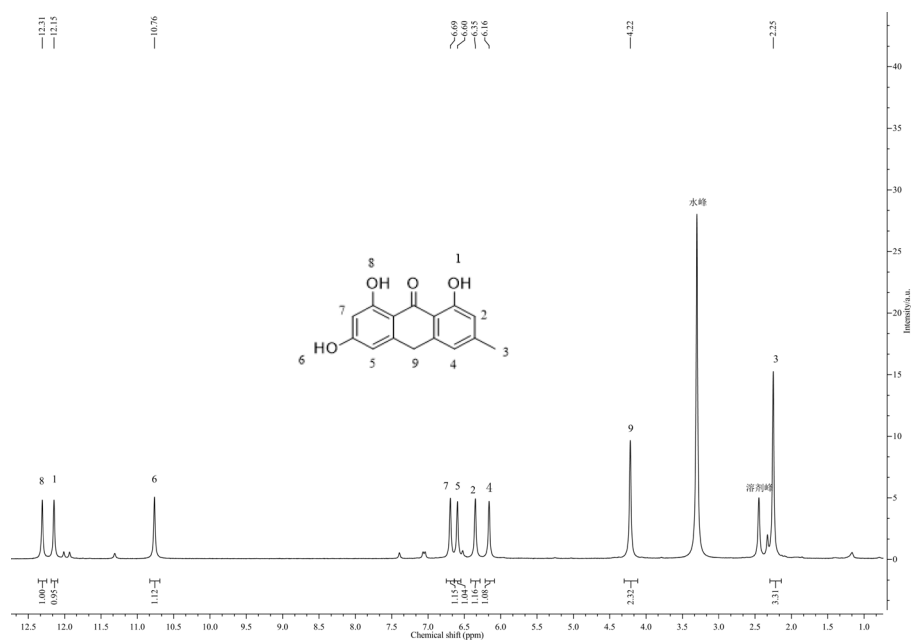


Figure 5. ^1H NMR spectra of 2a
图 5. 2a 的核磁共振氢谱图

产物 2c 的结构确认: m.p 178.7°C~179.6°C, 见图 6 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.10 (s, 2H); δ 7.63 (s, 2H); δ 7.04 (s, 2H); δ 6.91 (s, 2H); δ 4.47 (s, 2H); MS m/z : 227.3 $\{[M + H]^+\}$ 。

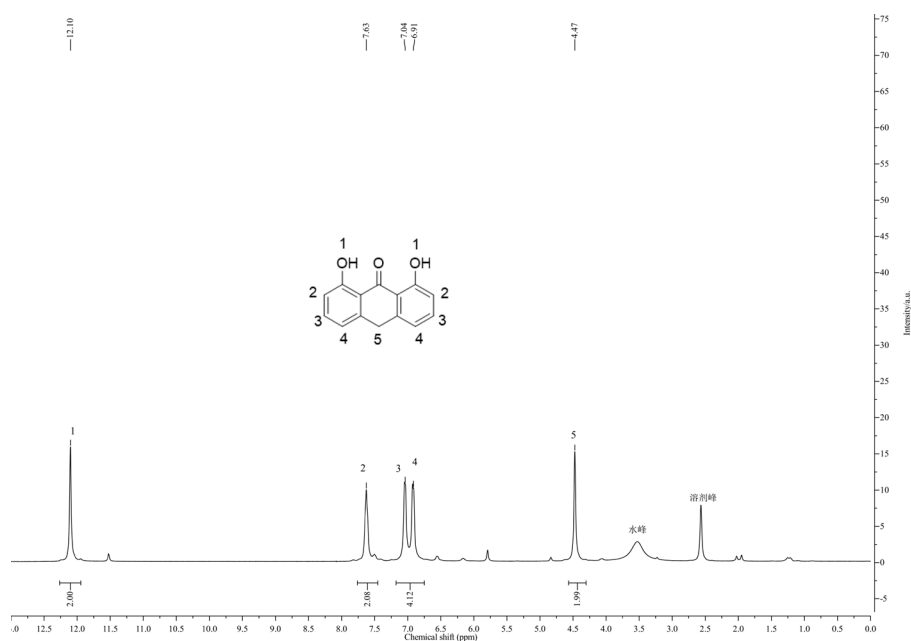


Figure 6. ^1H NMR spectra of 2a
图 6. 2a 的核磁共振氢谱图

4. 结论

以铁粉为还原剂, 合成了蒽酮及其衍生物大黄素蒽酮、地蒽酚。通过对铁粉、盐酸的用量的探究, 可使蒽酮及大黄素蒽酮、地蒽酚的收率达到 85%~95%。该方法有别于传统的还原方法, 找到了一种高效的合成蒽酮及其衍生物的方法, 新的合成方法原料廉价易得, 大大降低了生产成本, 且还原剂用量少, 产生的固体废料少, 非常有利于工业化生产的需求。

参考文献

- [1] Fou, D.Z., Kang, F.N. and Sippl, W. (2013) Bioactive Natural Products Derived from the Central African Flora against Neglected Tropical Diseases and HIV. *Natural Product Reports*, **30**, 1098-1120. <https://doi.org/10.1039/c3np70030e>
- [2] Karndi, P.M., Jaisupa, N. and Samer, J. (2014) Comparison of the Biological Activity of Two Different Isolates from Mangosteen. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **66**, 1171-1179.
- [3] Onajobi, I.B., Adhikari, A., Hussain, S., Javaid, K., Fagade, O.E. and Oladosu, I. (2015) A New α -Glucosidase Inhibiting Anthracenone from the Barks of *Harungana madagascariensis* Lam. *Natural Product Research*, **30**, 2507-2513. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1115998>
- [4] 林楠, 王荫荫, 吴杰, 岳昌武. 蒽酮及其衍生物生物活性研究进展[J]. 贵州医药, 2018, 42(2): 170-173.
- [5] 孙鑫. 蒽醌衍生物的合成及抗菌活性研究[D]: [硕士学位论文]. 烟台: 鲁东大学, 2015.
- [6] 汤媛. 金丝桃素的全合成及其工艺研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北工业大学, 2009.
- [7] 熊阳, 夏科学, 杨大成. 蒽酮的还原研究[C]//中国化学会. 第八届有机化学学术会议, 2013: 559.
- [8] 吴伟, 赵正容, 尹晓刚, 陈卓. DABCO 催化蒽酮与二亚苄基丙酮的 Michael 加成反应研究[J]. 化学试剂, 2015, 37(2): 109-112.
- [9] Meyer, K.H. (1928) Anthrone. *Organic Syntheses*, **8**, 8.
- [10] Klaus, M., Angelika, R. and Wolfgang, W. (1984) Drei Synthesemöglichkeiten für C-9-'4C-Dithranol. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, **317**, 120-126.
- [11] Auerhoff, H. and Scherff, F.C. (1960) Die dianthrone der pharmazeutisch interessierenden hydroxyanthrachinone. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, **293**, 918. <https://doi.org/10.1002/ardp.19602931007>
- [12] Korth, H.G. and Mulder, P. (2013) Anthrone and Related Hydroxyarenes: Tautomerization and Hydrogen Bonding. *The Journal of Organic Chemistry*, **78**, 7674-7682. <https://doi.org/10.1021/jo401243b>